

低級エステル化合物を原料とした環境調和型化学反応の開発

中武, 大貴

<https://hdl.handle.net/2324/2236163>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

公開講演会用要旨

低級エステル化合物を原料とした環境調和型化学反応の開発

環境調和創薬化学分野 3PS16008S 中武大貴

【序論】

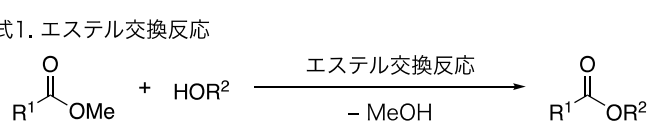
安価で入手容易な化学原料を用いた環境調和型化学反応は、有用化合物の合成における地球環境負荷の最小化と経済性の最大化を目指すグリーンケミストリーにおいて重要な研究課題である。本研究は、安価で入手容易な低級エステルを原料とした環境調和型化学反応の改良及び、低級エステルの新規効率的利用法の開発によって、低級エステルを合成基盤とした化学の発展に貢献することを目的とする。

本公聴会では、はじめに低級エステルから高級エステルを合成する環境調和型化学反応であるエステル交換反応に利用する亜鉛触媒の改良研究に関する内容を報告する。続いて、亜鉛触媒を用いた低級アクリル酸エステルと高級アルコールのエステル交換反応に関する研究内容を報告する。最後に、低級エステルの新たな利用法として、低級エステルから容易に得られるチオノエステルを用いた分子間ヘテロ双極子環化付加反応の開発研究についての内容を報告する。

【方法】

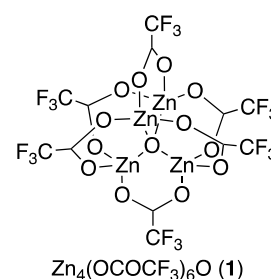
エステル交換反応に利用する高機能亜鉛触媒の開発

低級エステルと高級アルコールを原料とした触媒的エステル交換反応は、医薬化学分野や材料工学分野などにおいて利用される高級エステル化合物を環境調和的に合成する手法である (式 1)。



しかしながら、本反応に利用されてきた従来の金属触媒は毒性やコスト、着色性などの課題を抱えていた。一方で、当研究室は低毒性かつ安価で無着色性の亜鉛クラスター触媒 **1** を開発しているが、潮解性や触媒活性、再利用性などに改善の余地を残しており、さらなる改善が望まれていた (図 1)。また、これまでの研究において、当研究室は含窒素配位子が亜鉛クラスター **1** の触媒活性を向上させることを報告しているが、依然として亜鉛クラスター **1** の潮解性や再利用性に課題を抱えていた。

上記の背景のもと、私は含窒素配位子と亜鉛触媒の錯体形成によって新規高機能亜鉛触媒の開発を狙い、触媒的エステル交換反応のさらなる適用範囲の拡大および環境調和性の向上を目指した。

図 1. 亜鉛クラスター触媒 (**1**) の構造

低級アクリル酸エステルを用いた触媒的エステル交換反応の開発

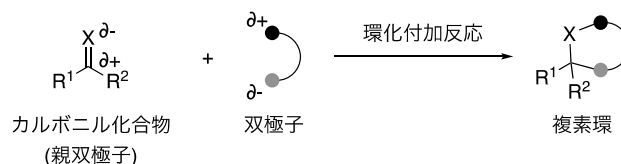
高級アクリル酸エステルは機能性高分子の原料として汎用されている一方で、アシル化や脱水縮合等の従来の合成法は基質一般性や環境調和性に改善の余地を残していた。また、低級アクリル酸エステルを用いたエステル交換反応は強酸触媒や強塩基触媒を用いた例が多く、基質一般性に改善の余地を残していた。有機触媒や金属触媒の利用例はあるが、副反応として1,4-付加反応が競合する点に課題を抱えていた。

上記の背景のもと、私は亜鉛触媒を用いたエステル交換反応を高級アクリル酸エステル合成へと適用することによって、本反応の適用範囲の拡大を目指すとともに、機能性高分子合成における環境調和性の向上を目指した。

チオノエステルを用いた環化付加反応の開発

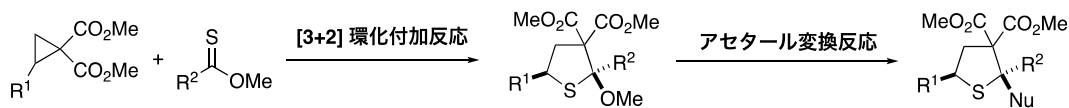
カルボニル化合物を用いた環化付加反応は、医薬化学分野における重要骨格である複素環を効率的に構築する優れた手法である(式2)。しかしながら、含硫複素環合成においては、チオアルデヒドやチオケトン等の典型的なチオカルボニル化合物が不安定で汎用性に乏しいため、本手法の開発が遅れていた。

式2. 分子間ヘテロ双極子環化付加反応



上記の背景のもと、私は低級エステル化合物から容易に合成可能であるチオノエステルが安定かつ中程度の反応性を有する点に着目し、チオノエステルを環化付加反応に利用することにより、従来合成が困難であった含硫複素環化合物を効率的に合成可能とする新規方法論の開発を目指した。モデル双極子としてドナーアクセプターシクロプロパンを利用し、得られる環化付加体のS,O-アセタール構造を変換することによって、多様な含硫複素環化合物を合成する手法の開発を行なった(式3)。

式3. D-Aシクロプロパンとチオノエステルの[3+2]環化付加反応

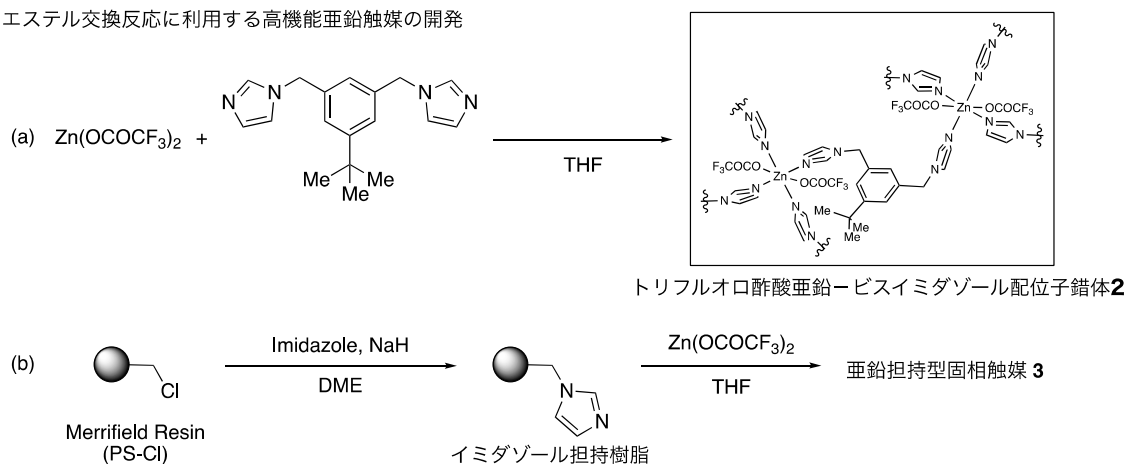


【結果】

エステル交換反応に利用する高機能亜鉛触媒の開発

ビスイミダゾール配位子とトリフルオロ酢酸亜鉛の錯体形成によって亜鉛錯体 **2** を開発した(式4a)。本亜鉛錯体 **2** は空気下において非常に安定であり、従来の亜鉛クラスター触媒 **1** よりも高い触媒活性と化学選択性を示した。さらに、イミダゾール修飾を施したポリスチレン樹脂上にトリフルオロ酢酸亜鉛を担持することによって、亜鉛担持型固相触媒 **3** を開発した(式4b)。本固相触媒 **3** は従来の亜鉛クラスター触媒 **1** や亜鉛錯体 **2** よりも優れた再利用性や汎用性を示した。

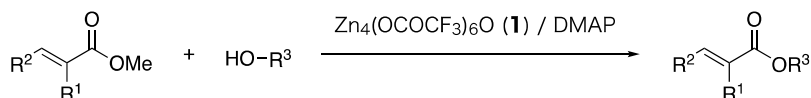
式4. エステル交換反応に利用する高機能亜鉛触媒の開発



低級アクリル酸エステルを用いた触媒的エステル交換反応の開発

低級アクリル酸エステルと高級アルコールのエステル交換反応において、亜鉛触媒系は良好な触媒活性を示した。平衡を偏らせるために過剰量の低級アクリル酸エステルが必要であったが、共生成物であるメタノールの除去剤としてモレキュラーシーブを利用することで低級アクリル酸エステルの使用料を減らすことが可能であった (式 5)。本反応によって、多様なアクリル酸エステルの合成を達成した。

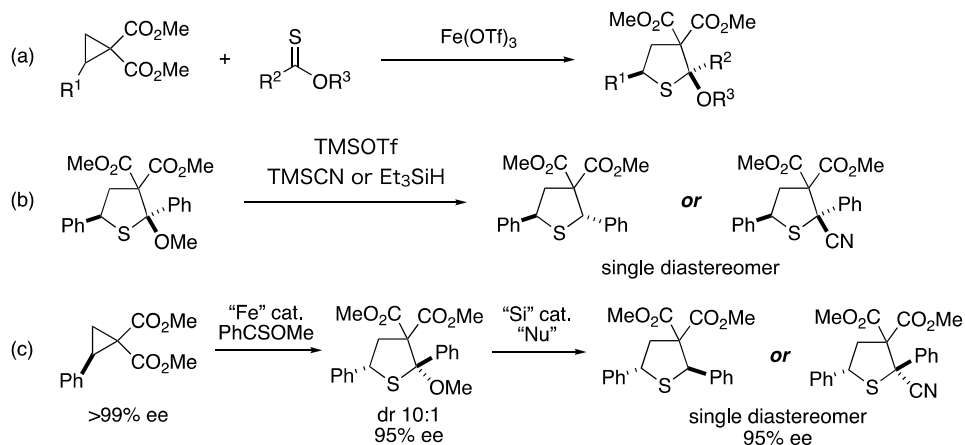
式5. 亜鉛触媒を用いた低級アクリル酸エステルと高級アルコールのエステル交換反応



チオノエステルを用いた環化付加反応の開発

ドナーアクセプターシクロプロパンとチオノエステルの触媒的[3+2]環化付加反応を開発し、多様な α -メトキシテトラヒドロチオフェン類の合成を達成した (式 6a)。本反応では鉄 3 価トリフラートが非常に高い触媒活性を示した。さらに、得られた環化付加体の S,O-アセタール構造の立体選択的な変換を達成した (式 6b)。また、本手法をキラルドナーアクセプターシクロプロパンに適用することで、光学活性な含硫複素環化合物の合成を達成した (式 6c)。

式6. D-Aシクロプロパンとチオノエステルの[3+2]環化付加反応



【考察】

エステル交換反応に利用する高機能亜鉛触媒の開発

亜鉛錯体 **2** の開発によって、触媒の空気下保存が可能となっただけでなく、溶媒や試薬の厳密な脱水を必要とすることなく簡便にエステル交換反応を行うことが可能となった。また、従来の亜鉛クラスター触媒 **1** と比べて高い触媒活性を示した点や、アミノ基が存在する場合において高化学選択的にヒドロキシ基をアシル化することが可能であるなど、エステル交換反応の適用範囲の拡大に成功した。

亜鉛担持型固相触媒 **3** の開発によって、多様な反応条件において容易に触媒回収や再利用が可能となった。さらに、本触媒は温和な性質を示し、酸や塩基に不安定な官能基に対して許容性を示したことから、固相触媒によるエステル交換反応の適用範囲の拡大に成功したと考えられる。また、本触媒 **3** を用いて合成した生成物中への亜鉛浸出量は微量であったことから、生成物の品質向上に貢献できると考えられる。

低級アクリル酸エステルを用いた触媒的エステル交換反応の開発

本反応に用いた亜鉛触媒は安価かつ低毒性で無着色性であることから、得られる高級アクリル酸エステルの低コスト化や品質向上に貢献できると考えられる。また、低級アクリル酸を過剰量使用しているが、これらの化合物は非常に安価であり、また低沸点であるため反応後の分留精製は容易であると考えられ、工業応用が期待できる。

チオノエステルを用いた環化付加反応の開発

チオノエステルを用いた環化付加反応に関して、安価で入手容易なチオノエステルが親双極子として利用できることを示しただけでなく、変換反応を経ることで、従来取り扱いが困難であったチオアルデヒドやチオケトンの等価体として利用できる可能性を示した。また、新たに見出した一連の変換反応によって、従来合成が困難であった含硫複素環化合物の効率的な合成を達成した。今後さらなる研究の発展によって、多様な含硫複素環化合物が合成可能となると考えられる。

【発表論文】

- [1] [D. Nakatake](#), Y. Yokote, Y. Matsushima, R. Yazaki, T. Ohshima, *Green Chem.* **2016**, *18*, 1524.
- [2] [D. Nakatake](#), R. Yazaki, Y. Matsushima, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2569.
- [3] [D. Nakatake](#), R. Yazaki, T. Ohshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3696.
- [4] Y. Matsumoto, [D. Nakatake](#), R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6062.